STUDI SULL'INTOSSICAZIONE PROTEICA. VI. COMPORTAMENTO DELLA TEMPERATURA DEL CORPO. Di F. Pentimalli.

Estratto dall' ARCHIVIO DI SCIENZE BIOLOGICHE
Vol. II, N°. 1, 1921.

Officina Tipografica Cav. A. Toccò
Via del Grande Archivio N. 19
Telef. 30-86. Napoli 1921 * * *

STUDI SULL'INTOSSICAZIONE PROTEICA. VI. COMPORTAMENTO DELLA TEMPERATURA DEL CORPO. Di F. Pentimalli.

(*Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli*).

(*Con 5 grafiche nel testo*).

SOMMARIO.

I. Introduzione.

I presenti esperimenti sono stati fatti con lo scopo di chiarire come si comporta l' organismo di fronte all' introduzione parenterale di proteine eterogenee di varia natura, avendo avuto principalmente di mira il comportamento della temperatura del corpo, essendo noto che una teoria del tutto recente riporta ad un'intossicazione proteica il meccanismo eziologico e patogenetico della temperatura febbrile in generale. Secondo questa teoria, si ammette che l'alterazione funzionale dei centri nervosi termogenetici e termoregolatori sia dovuta alla fissazione nei centri stessi delle proteine eterogenee, che per una ragione o per l'altra penetrano nel sangue.

Una quantità di dati clinici e sperimentali furono portati a sostegno di quest'ipotesi. Per limitarmi ai fatti sperimentali, ricorderò che Buchner (1), Krehl e Matthes (2), ed altri autori, trovarono che le più diverse proteine, di provenienza animale o vegetale (b a c t e r i c a) ed anche albumosi, peptoni, introdotte per via parenterale nell'organismo, hanno azione pirogena, e che, ripetendo le iniezioni, aumenta l'effetto.

In animali (cavie) che si trovavano in uno stato anafilattico, Pfeiffer (3) ha osservato che la reiniezione produce un abbassa-

mento di temperatura, che poteva essere anche di due o tre gradi, e che, come gli altri sintomi anafilattici, era strettamente specifico.

Questa osservazione fu confermata da MITA (4), BRAUN (5), FRIEDBERGER e GRÖBER (6) e da molti altri. FRIEDBERGER e MITA (7), in seguito, trovarono che cavie in istato anafilattico possono reagire alle iniezioni di antigeno, non soltanto con abbassamento di temperatura, ma anche con ipertermia e che il comportamento della temperatura del corpo è determinato dalla dose di antigeno impiegato.

Partendo anzi dal concetto che l'ipersensibilità di un animale non rappresenta che un'esagerazione di processi fisiologici, e, ritenendo che tutti i corpi proteici, che nell'animale preparato agiscono in minime dosi, sono capaci in grandi quantità di provocare anafilassi e morte anche negli animali normali, questi autori cercarono di fissare i valori limiti dei fenomeni di allergia per le cavie normali e per le cavie sensibilizzate specificamente con siero di montone.

Inoltre, ripetendo nelle cavie anafilattiche l' introduzione di dosi soltanto pirogene, poterono provocare più o meno costantemente febbre; con diversi intervalli di tempo e con varie quantità di antigeno, febbre a tipo intermittente; con alte dosi, abbassamento critico della temperatura e scomparsa dell' ipersensibilità, cioè refrattarietà verso nuove iniezioni di antigeno (antianafilassi). Secondo FRIEDBERGER (8) le diverse forme di febbre infettiva, p. es. la febbre tifica, non sarebbero altro che variazioni anafilattiche della temperatura, ma quì occorre osservare che MORESCHI e GOLGI (9) hanno recentemente dimostrato che la sostanza pirogena del bacillo tifico è qualcosa di diverso dalla anafilatossina tifica, poichè l'una può essere separata dall'altra mediante filtrazione dell'antigeno attraverso candela CHAMBERLAND. MASAKAZU HASHIMOTO (10) recentemente ha studiato la questione, se, cioè, col trattamento preventivo, per mezzo di proteine eterogenee, anche i centri termogenetici, analogamente alle altre cellule del corpo, si comportano nella loro funzione, verso la reiniezione di antigeno, in modo strettamente specifico, cioè diventano ipersensibili.

E con esperimenti diretti, iniettando siero di cavallo nelle immediate vicinanze dei centri termogenetici, ha potuto rispondere affermativamente a questa questione, inquantochè osservò variazioni di temperatura (aumento o diminuzione a seconda della dose) colla reiniezione degli animali sensibilizzati a una sola primitiva

iniezione, mentre tali variazioni mancavano negli animali resi immuni da ripetute precedenti iniezioni.

Anche CLOETTA (11) ritiene che i centri calorici possono abituarsi ad un veleno bacillare causante febbre, e ciò si deve riferire alla formazione di anticorpi, poichè coll'impiego di altre sostanze chimiche non immunizzanti (come la β-tetraydronaftilamina non vi è abitudine.

E infine ricorderò che anche SCHITTENHELM, WEICHARDT e HARTMANN (12) si sono occupati dell'azione che esercitano sulla temperatura del corpo sostanze proteiche di origine diversa, introdotte per via parenterale, ma, come la maggior parte degli autori precedenti, questi han posto mente alle variazioni di temperatura, che intervengono dopo la prima iniezione, od alla reiniezione dell'animale, mentre io ho cercato di trattare gli animali, per il tempo più lungo possibile, come sarà detto in seguito.

II. METODO E MATERIALE.

Per le presenti ricerche furono usati esclusivamente conigli, ai quali per uno o per parecchi giorni prima dell' inizio del trattamento, veniva regolarmente misurata mattina e sera la temperatura del corpo, a mezzo di termometro clinico.

Le determinazioni vennero fatte coll' introduzione del termometro nel retto, dove il termometro era mantenuto per 5 minuti.

Oltre che al mattino e alla sera, la temperatura del corpo fu registrata anche un'ora dopo l' iniezione in circolo delle varie sostanze adoperate, essendo risultato da altre mie ricerche e da quelle di numerosi autori (p. es. HASHIMOTO), che le variazioni di temperatura in consimili esperimenti raggiungono il loro maximum, appunto dopo 1 ora dall'iniezione.

Le sostanze adoperate furono sempre introdotte nell'organismo per via endovenosa (vene dell'orecchio), ciò che garantisce l'immediato diffondersi della quantità inoculata per tutto l'organismo, evitando così l'irregolarità dell'assorbimento che si potrebbe avere col metodo sottocutaneo, insieme al pericolo di ascessi, i quali, da soli, agiscono, determinando variazioni di temperatnra.

Le sostanze proteiche da me adoperate sono le seguenti:

A. Albumina di uovo e suoi derivati.

B. Latte di vacca e suoi derivati.

C. Peptone di carne.

D. Sieri omologhi ed eterologhi.

III. Esperimenti.

A. Albumina e suoi derivati. —

L' albumina di uovo fu usata intera, mediante accurata separazione del tuorlo. Poichè questa sostanza è assai vischiosa, ciò che costituisce un ostacolo alle iniezioni fatte con ago sottile, fu quasi sempre necessario agitarla a lungo con una bacchetta di vetro; si forma così una fitta schiuma, la quale dopo qualche tempo si scioglie in un liquido che può facilmente utilizzarsi.

Questo si indica come preparato A.

Con l'albumina di uovo furono preparati i seguenti derivati:

Preparato B). In 500 cc. di soluzione di soda al 3°/₀ si mescola l'albumina che si ricava da 5 uova, dopo accurata separazione dal tuorlo. Si agita con una bacchetta di vetro onde ottenere una buona distribuzione dell' albumina stessa, ad eccezione di piccoli fiocchetti; si filtra a caldo, si precipita con soluzione diluita di acido cloridrico; il precipitato è rapidamente lavato ed essiccato nel vuoto, sopra acido solforico, in termostato a 37°. Si ottiene così, per scissione idrolitica, con alcali, dell'albumina di uovo, una sostanza assai lentamente solubile in acqua distillata o in semplice soluzione fisiologica, più facilmente e completamente invece, in soluzione fisiologica con l' aggiunta di carbonato [sodico, ed in tal modo veniva iniettata.

Preparato C). L'albumina di uovo veniva scissa come nella preparazione precedente; il filtrato che si ottiene dopo la separazione del precipitato con acido cloridrico, era posto nuovamente a bagno maria. Durante la concentrazione del liquido, veniva a depositarsi sulle pareti della capsula di porcellana una sostanza giallicc̣ia. che era essiccata a parte, e che presentava una completa solubilità in soluzione fisiologica.

Preparato D). L'albumina di uovo veniva scissa come nelle precedenti preparazioni; il filtrato, dopo la precipitazione con l' acido, era concentrato a bagno maria fino a consistenza quasi sciropposa. Il liquido concentrato era precipitato con un eccesso di alcool etilico a 96°. Il precipitato era separato, e, dopo evaporazione dell'alcool, sciolto in soluzione fisiologica ed iniettato.

Tutti e tre questi preparati davano evidente la reazione del biureto.

Gli animali trattati con albumina di uovo integra, o con

suoi derivati, sono, complessivamente, tredici, e precisamente sei con preparato A, tre con preparato B, due con preparato C, e due con preparato D. — Il primo di questi preparati, e cioè l'albumina di uovo integra, riesce assai tossico per gli animali che non possono essere trattati a lungo, mentre con gli altri preparati fu possibile trattare gli animali per molti mesi.

La quantità di sostanza iniettata volta per volta, e l'intervallo di tempo tra le successive iniezioni, è riportata minutamente in altro mio lavoro (1), al quale debbo rimandare, per evitare inutili ripetizioni. Come anche mi sembra troppo ingombrante la pubblicazione delle tabelle della temperatura, regolarmente misurata negli animali, oltrechè al mattino e alla sera, anche dopo 1 ora dall'iniezione endovenosa. — Lo studio delle grafiche da me costruite con i dati della temperatura, mi ha fatto rilevare quanto segue:

1) La prima iniezione di albumina di uovo provoca variazioni poco notevoli della temperatura del corpo, anche se in dose abbastanza elevata (10 cm^3); tali variazioni possono consistere sia in un leggiero aumento, che in una leggiera diminuzione.

2) Lo stesso può dirsi per la seconda iniezione, fatta nel giorno seguente o dopo due giorni.

3) La terza iniezione della stessa quantità produce, in tutti i casi, un aumento di temperatura che va da 0.5° a 1°.

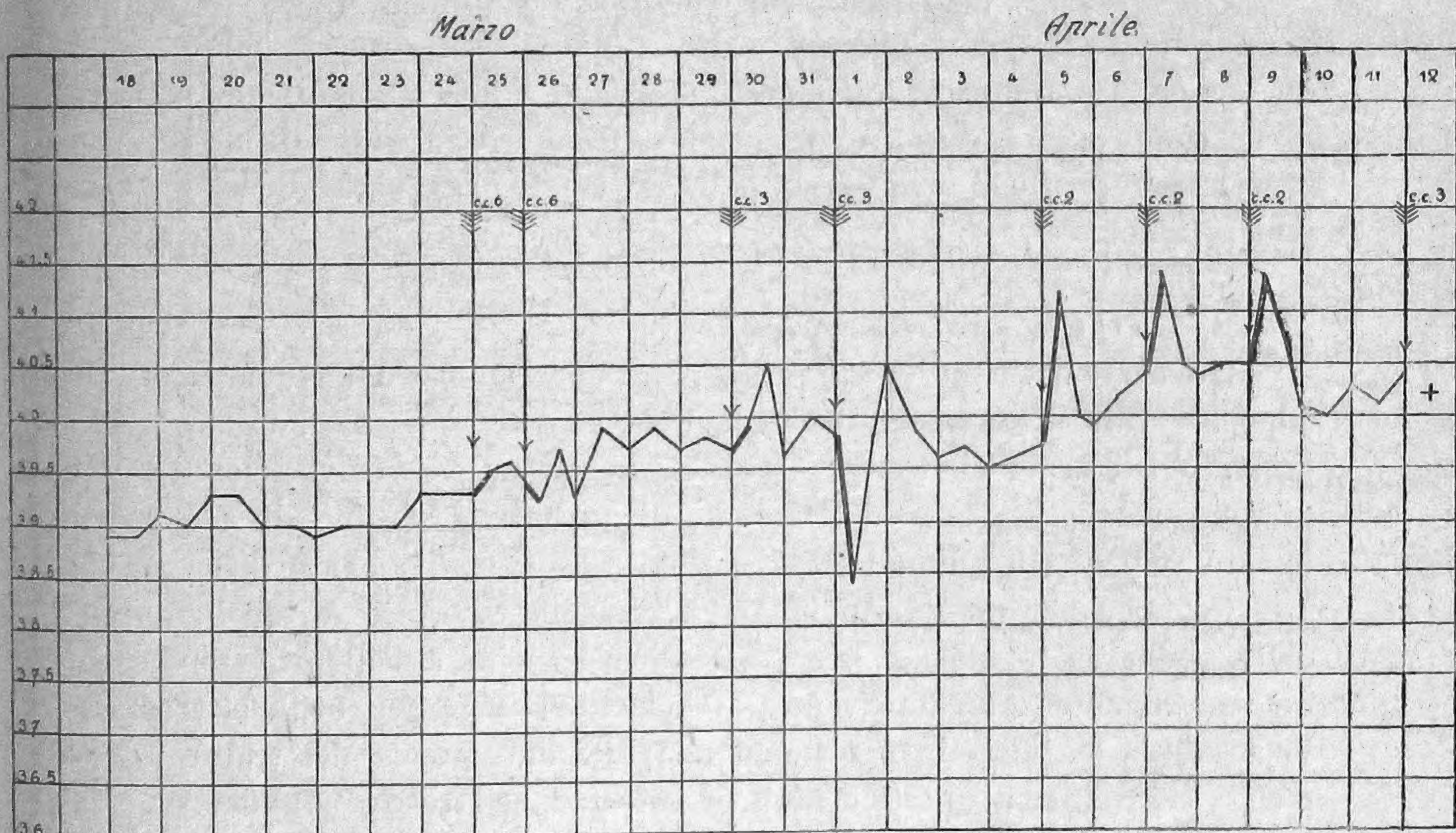
4) La quarta iniezione produce un aumento, più spesso che una diminuzione della temperatura. Gli animali reagiscono diversamente, secondo condizioni individuali, che non si possono apprezzare.

5) A partire dalla 5^a iniezione, la quale, in generale, provoca un aumento di temperatura di circa 0,5-1°, debbono cominciare a temersi fenomeni di anafilassi. E' spesso necessario diminuire almeno della metà la dose del trattamento, per poter tirare in lungo gli animali.

6) Il comportamento della temperatura nelle iniezioni seguenti è egualmente variabile da un animale all'altro. Una diminuzione anche leggiera indica sempre uno stato di intossicazione degli animali, tanto che la successiva iniezione riesce spesso mortale.

---

1) V. le mie ricerche sulla Tossicità dell'albumina di uovo e suoi derivati, pubblicati nella *Gazzetta internazionale di medicina, chirurgia ed igiene*, XXVI N.ri 9 e 10, 1921.

Tutte le variazioni di temperatura, sia nel senso dell'aumento che in quello della diminuzione, non durano a lungo, e, generalmente, dopo 6-7 ore, la temperatura ritorna al normale: tuttavia, in alcuni casi, subentra febbre continua (coniglio 57, grafica N. 1).

Grafica I.

Non mi è riuscito, finora, di trattare a lungo gli animali col preparato A; sono sempre intervenuti o fenomeni di shock anafilattico, ovvero (come nel coniglio 3) la 8ª iniezione ha provocato un abbassamento di temperatura di circa 1°, mantenutosi costante per due giorni, fino alla morte dell'animale.

Il preparato B, ricavato dall'albumina di uovo, è assai meno tossico dell'albumina integra, inquantochè è possibile con dosi notevoli di esso trattare per lunghi mesi gli animali. Ogni iniezione provoca sempre un aumento dl temperatura del corpo, di 1° o 2° per un grammo di sostanza, senza che per questo gli animali abbiano molto a soffrirne, giacchè l'aumento è sempre transitorio, e, in generale, la sera stessa del giorno in cui fu fatta l'iniezione, la temperatura è già ritornata al normale. Nonostante il lungo periodo di tempo in cui gli animali furono trattati, ed il grande numero di iniezioni che hanno ricevuto (il coniglio 55 p. es. fu

trattato per 4 mesi con 32 iniezioni) i centri termogenetici hanno sempre risposto con un aumento di temperatura all'introduzione parenterale di proteine eterogenee. Ma a lungo andare anche questa sostanza produce la morte degli animali.

I preparati C e D, usati, sia trattando gli animali quasi ogni giorno, sia trattandoli ogni settimana, provocarono costantemente un aumento di temperatura. Questi preparati, e specialmente quello D, sono assai tossici, e producono, come mi risulta da altri esperimenti, disturbi imponenti della pressione sanguigna e della respirazione.

B. Latte e suoi derivati. —
Ho usato latte di vacca, crudo, appena munto dall'animale, dopo accurata disinfezione con alcool ed etere del capezzolo. Come derivato dal latte, ho usato caseina Kahlbaum, che veniva sciolta in soluzione fisiologica con l'aggiunta di qualche cristallino di carbonato sodico. Gli animali trattati furono complessivamente dieci.

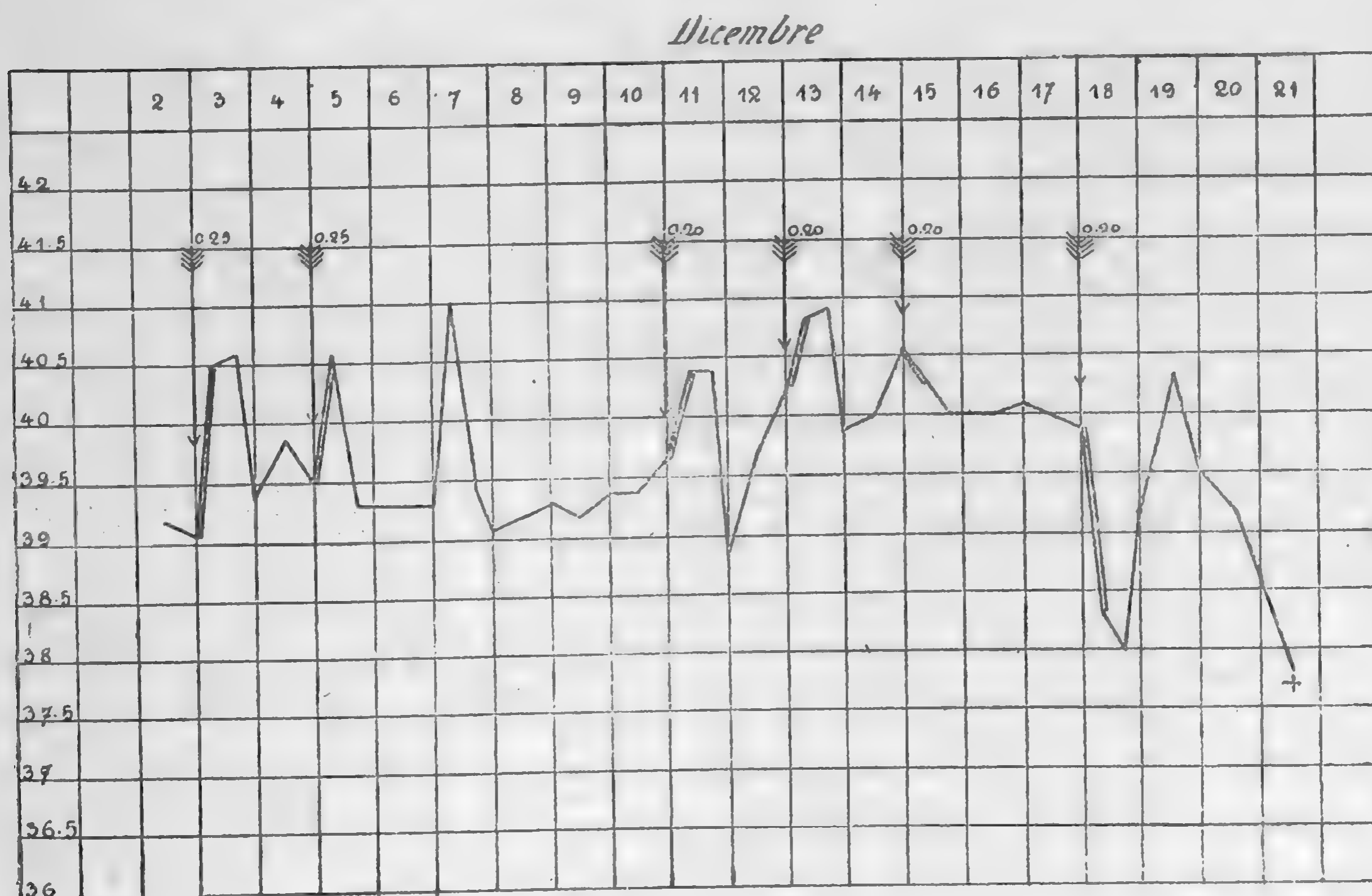
Neanche per questi animali mi è possibile riportare le tabelle della temperatura, poichè, tranne qualche caso in cui al principio del trattamento sono intervenuti fenomeni anafilattici, negli altri la sostanza fu iniettata per lungo tempo; i dati precisi del trattamento riferentisi a questi conigli, si trovano, del resto, pubblicati in altro mio lavoro, 1) al quale rimando il lettore. Nel suddetto lavoro, gli animali sottoposti ad osservazione circa il comportamento della temperatura sono quelli indicati col seguente numero di protocollo; per il latte: 1, 2, 4, 37, 38, 41, 46, per la caseina: 39, 42, 44.

Con i dati della temperatura, furono costruite le relative grafiche, dalle quali si rileva che l' iniezione endovenosa di latte, in dose di 5 cc., provoca nella prima, come nelle seguenti iniezioni, ad intervalli di 2 o 3 giorni l'una dall'altra, un discreto aumento della temperatura, variabile da 0,5° a 1°. Verso la terza iniezione, si può verificare, invece di un aumento, una diminuzione di temperatura; in questi casi, la iniezione seguente o la quinta, alla stessa dose, produce la morte dell'animale per shock anafilattico (coniglio 2); l'esito letale può anche avvenire verso la 5ª iniezione, senza che

1) V. il mio lavoro sulla Tossicità del latte e suoi derivati, pubblicato nel giornale *La Pediatria*, fasc. 11, 1921.

nelle iniezioni precedenti si sia verificata diminuzione di temperatura (coniglio 46).

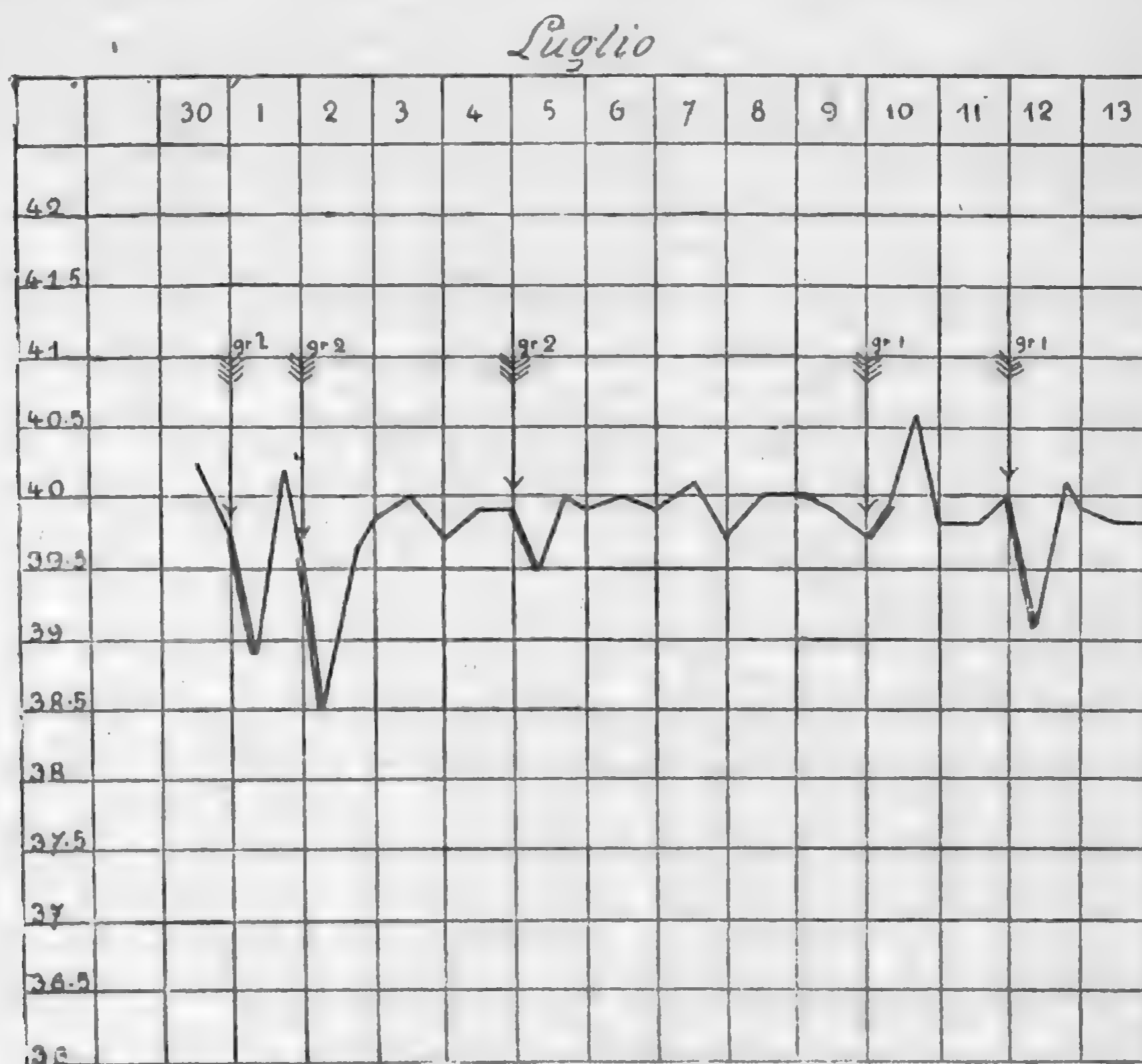
Per il trattamento col latte può dirsi ancora, che in generale, verso la 12ª iniezione, l'animale, o non reagisce affatto all' introduzione in circolo di questo liquido, o reagisce con una leggiera diminuzione di temperatura, ma le successive iniezioni producono sempre un aumento più o meno forte (0,5°-08) secondo i vari animali, anche se il trattamento dura per lungo tempo.

Gli animali trattati con caseina (1 gr.) reagiscono sempre con un aumento di temperatura variante da 1° a 1°,5 all' introduzione in circolo di questa proteina, e fu possibile trattarli per lungo tempo sempre con gli stessi risultati. Qualche volta però, verso la 5ª iniezione, si può ottenere una leggiera diminuzione di temperatura. In questi casi, la successiva iniezione può provocare un abbassamento ancora più forte della temperatura, che ritorna quasi normale o è leggermente aumentata nel giorno seguente; tuttavia, questo ristabilirsi è transitorio; la temperatura riprende a discendere sino alla morte dell'animale (coniglio 44° graf. N. 2).

Grafica II.

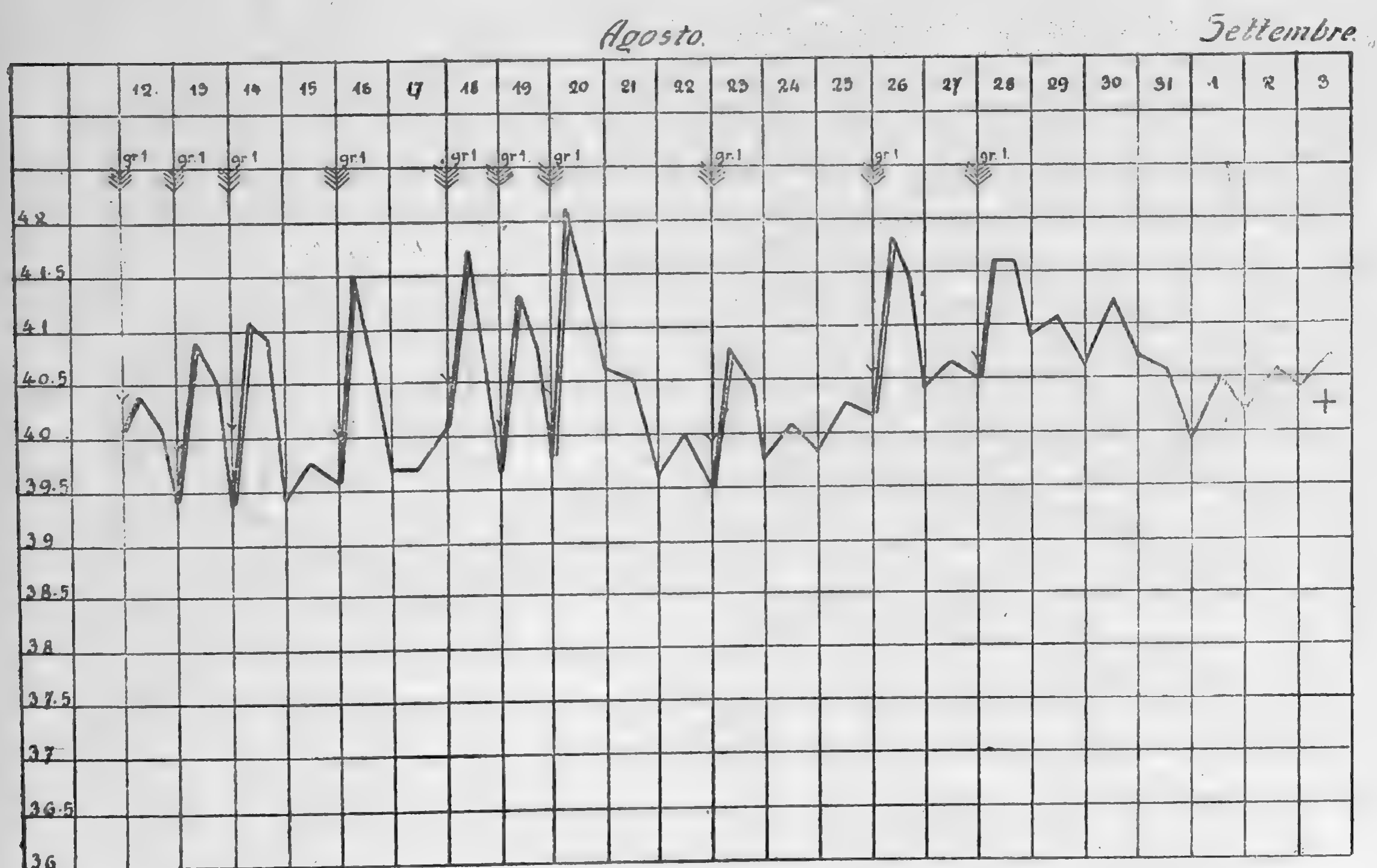
C. Peptone. —

Ho usato Peptone di carne di Berna (quello stesso che è in uso nella preparazione dei terreni di cultura dei bacteri), che è facilmente solubile in liquido fisiologico. Gli animali trattati sono complessivamente dieci, e le modalità del trattamento sono riferite in altro mio lavoro 1) con i numeri di protocollo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

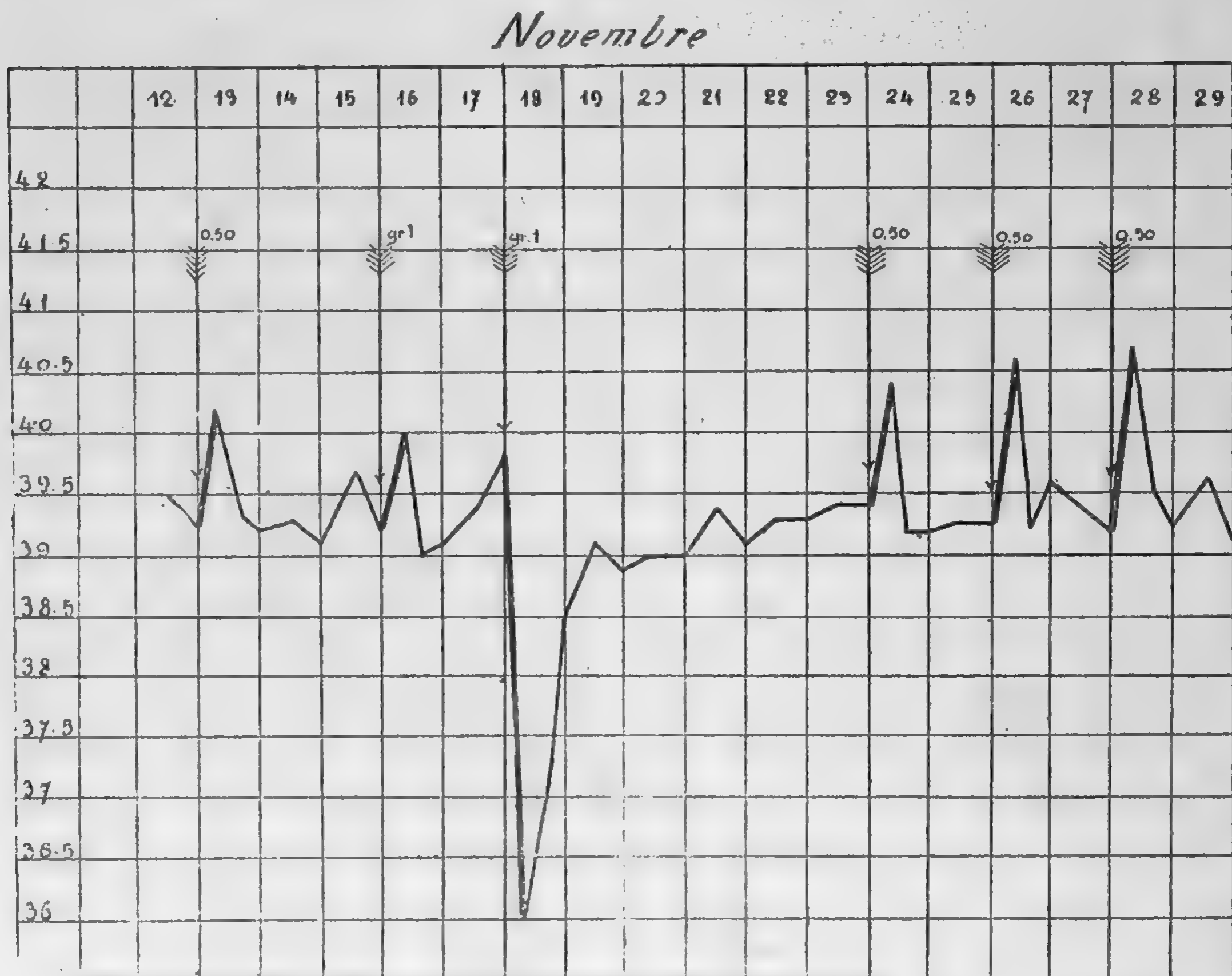
Dalle grafiche costruite con i dati della temperatura, risulta che l'introduzione in circolo di questa sostanza proteica provoca negli animali un notevole aumento di temperatura, variante da 1° a 2°; dopo le prime 3-4 iniezioni, qualche animale reagisce alla medesima dose (a seconda dei casi g 0,50, o g 1, o g 2) con un lieve abbassamento della temperatura, che può essere anche di 1°.

In generale, le successive iniezioni determinano, di nuovo, aumento della temperatura, tranne nel caso che l'animale presenti peculiari condizioni di intossicazione, per cui l'introduzione parenterale del peptone ha maggior tendenza a produrre una variazione di temperatura, più nel senso di una diminuzione, che in quello dell'aumento (p. es. coniglio 12, grafica n. 3). L'esito letale per

Grafica III.

1) V. il mio lavoro sulla Tossicità del peptone, in *Rassegna internazionale di clinica e terapia*, II, fasc. 6°, 1921.

dosi eguali, varia da animale ad animale; alcune volte la morte è intervenuta per shock anafilattico dopo la 5ª iniezione; in altri casi gli animali si sono mostrati più resistenti e morirono dopo la 16ª iniezione. Il coniglio 6 è morto al 20° giorno del trattamento dopo 10 iniezioni endovenose di un grammo di peptone, ed è notevole, rispetto agli altri animali, che è morto in stato di ipertermia (grafica N. 4).

Grafica IV.

Un lungo trattamento può, in qualche caso, riuscire, come p. es., nel coniglio 9, che rimase in esperimento 6 mesi, ricevendo in questo tempo 41 iniezioni di peptone. Costantemente seguiva all'iniezione un aumento di temperatura del corpo, tranne una sola volta, in cui si ebbe un abbassamento di temperatura di circa 4 gradi, accompagnato da importanti fenomeni di anafilassi (grafica N. 5). Le iniezioni seguenti, fatte con dosi minori, furono bene sopportate dall'animale ancora per vario tempo, ed i centri nervosi termogenetici risposero sempre con un aumento della tem-

peratura alle iniezioni di peptone. L'animale però presentava evidenti sintomi di cachessia, con disturbi trofici della cute, che furono notati, del resto, anche nel coniglio 8, al quale, dopo 16

Grafica V.

iniezioni di peptone, fu sospeso il trattamento, e che morì in istato cachettico dopo circa due mesi.

D. Sieri omologhi ed eterologhi. —

Ho usato siero di sangue di coniglio normale e di cane normale, ottenuto sterilmente dalla carotide, e conservato in ghiacciaia. Pochi animali furono così trattati (complessivamente quattro), ma altre ricerche sono in corso.

Per quanto riguarda l'inoculazione parenterale di siero di coniglio, è degno di nota, che questa sostanza provoca più spesso un abbassamento, per quanto leggiero, della temperatura, piuttosto che un aumento. Dei due conigli trattati, l'uno presentò un'ora dopo l'iniezione, abbassamento della temperatura dopo le prime tre iniezioni (ciascuna di 5 cm^3), leggiero aumento dopo la quarta, di nuovo abbassamento dopo la quinta e la sesta. In seguito si è verificata, senza alcuna altra iniezione, una notevole ipertermia a ca-

rattere continuo, che portò rapidamente a morte l'animale. Anche nell'altro animale, trattato con la stessa dose di siero omologo, su cinque iniezioni, due causarono diminuzione della temperatura.

Por il siero di cane, le mie osservazioni dimostrano che le prime iniezioni determinano nell'animale un abbassamento leggiero della temperatura del corpo, misurata un'ora dopo della iniezione. Questi risultati si accordano con un'osservazione di ZUNZ e GYÖRGY (13), i quali hanno anch'essi notato che l'iniezione intravenosa di siero eterogeneo, nel cane, produce, d'ordinario, una debole diminuzione della temperatura rettale. Ma le susseguenti iniezioni, a partire dalla 6ª (di 5cm^3), producono sempre un aumento di temperatura di circa 1°.

IV. Riassunto e conclusioni.

Con uno sguardo generale e sintetico agli esperimenti precedenti, si può dire che l'introduzione in circolo di proteine eterogenee, in quantità sufficiente, determina costantemente un aumento della temperatura, della durata di poche ore, alla prima iniezione. Questa osservazione vale per tutte le sostanze da me adoperate, ad eccezione del siero di coniglio e del siero di cane, i quali sieri, inoculati nella dose di 2 e di 5 cc., o non producono variazioni della temperatura, o, se mai, questa si osserva in leggiera diminuzione. Alle iniezioni successive, i fenomeni di allergia, considerando soltanto la reazione dei centri termogenetici e termoregolatori, non si presentano in modo eguale per tutte le proteine, e sembrano dipendere anche da condizioni individuali di ciascun organismo, in massima parte a noi ignote. Quando le iniezioni di proteine eterogenee sono fatte in dosi eguali alla prima e con intervallo di un giorno l'una dall'altra, può dirsi che, in generale, verso la 4ª o 5ª iniezione, la reazione dell'organismo si esplica, oltre al resto che quì non è considerato, con una diminuzione della temperatura, la quale raggiunge il massimo dopo circa 1 ora dell'inoculazione. Il più sovente, dopo 8-10 ore, la temperatura ritorna al normale, qualche volta però si stabilisce una ipertermia continua. Questo abbassamento della temperatura è spesso accompagnato da sintomi classici di shock anafilattico, che possono portare rapidamente a morte l'animale, anche se si sospende il trattamento.

Le iniezioni successive a quella in cui si è determinata la diminuzione della temperatura vanno fatte con una dose minore, se

si vuole evitare il pericolo di un esito letale: in seguito si può anche ritornare a dosi eguali alla primitiva, poichè superato questo pericolo, in cui l'animale reagisce con diminuzione della temperatura del corpo, l'introduzione parenterale della proteina eterogenea è assai meno tossica, quanto ai fenomeni generali, e apparentemente ben sopportata. Un aumento della temperatura, e talora notevole, segue però costantemente all'inoculazione in circolo della proteina estranea, anche dopo mesi e mesi dall'inizio del trattamento. Questo risultato è in contraddizione con quanto ha trovato HASHIMOTO, il quale ha osservato che conigli trattati con 4-5 iniezioni sottocutanee di siero di cavallo, non presentavano variazioni di temperatura del corpo dopo iniezione intracerebrale (0,2 cm^3) dello stesso siero. HASHIMOTO conclude quindi per una immunizzazione dei centri termici, ma tale conclusione non appare giustificata, quando è messa in relazione con altri suoi esperimenti, in cui si dimostra che la stessa quantità di siero di cavallo 0,2 cm^3 non produce neanche variazioni di temperatura, inoculata nei centri termici di conigli normali, cioè precedentemente non trattati.

Una immunizzazione dei centri nervosi, che presiedono alla termogenesi ed alla termoregolazione, dunque, non si verifica nei miei esperimenti, e quelli di HASHIMOTO sono, al riguardo, poco probativi.

D'altra parte, per gli studi di BORDET, GENGOU, e MORESCHI, è noto che le sostanze proteiche eterogenee introdotte per via parenterale, dànno luogo, oltre che a formazione di precipitine, anche a veri e propri anticorpi specifici del tipo degli ambocettori, capaci di legare il complemento, si comportano, cioè, come veri antigeni, e, come tali, possono produrre nell'animale uno stato di immunizzazione, o, per lo meno, di diminuita sensibilità all'azione tossica delle sostanze stesse. In questi casi l'animale resiste per lungo tempo al trattamento.

Ma tale stato d'immunità è del tutto speciale, e non riguarda tutte le singole funzioni cellulari dell'organismo, come dimostra il fatto che i centri termici reagiscono sempre e prontamente all'azione delle proteine eterologhe, ed è ancora uno stato d'immunità speciale, perchè si verifica solo per quella data dose di sostanza tossica, o per una dose di poco superiore, e non per una dose parecchie volte maggiore, poichè l'animale, anche dopo un trattamento lungo, soccombe, quando venga inoculato con dosi quattro o cinque volte maggiori della primitiva.

Il fatto della mancata immunizzazione dei centri termici può, forse, essere spiegato con l'ipotesi che le molecole di queste sostanze sono fissate dal protoplasma delle cellule nervose di tali centri, di cui alterano la funzionalità (come lo prova il fatto della variazione della temperatura che segue costantemente all'introduzione delle proteine) ma la fissazione non è capace di inibirne la funzione.

D'altra parte, la sensibilità del protoplasma delle cellule dei centri nervosi, durante il trattamento, passa certamente per una fase in cui è molto aumentata, ed allora si verificano i fenomeni di anafilassi, ma superato questo stadio, mentre sparisce la ipersensibilità, non interviene uno stadio di diminuita sensibilità (immunità), bensì un ritorno alla sensibilità normale.

Un'altra ipotesi sarebbe quella che la quantità di anticorpi, che si formano nell'organismo, per l'introduzione parenterale di proteine eterologhe, è appena sufficiente a neutralizzare quella data quantità di antigeno e non una quantità maggiore, e, secondariamente, il composto antigeno-anticorpo può ancora riuscire attivo per i centri nervosi termici.

V. Bibliografia.

(1) Buchner. Ueber die Hemmung der Milzbrandinfection und über das aseptische Fieber. *Berl. klin. Wochenschr.* 1890, p. 216. — Robert Koch's Heilverfahren gegen Tuberculose und die sich zunächst anknüpfenden exs perimentellen Aufgaben. *Munch. med. Wochenschr.* 1891. p. 45.

(2) Krehl u. Mathes. Versuch über die Erzeugung von Fieber bei Thieren. *Arch. f. exp. Patht. u. Pharm.* 1895, p. 222. — Ueber die Wirkung der Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einiger diesen nahestehender Substanzen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* XXXVI, 1895, p. 437.

(3) Pfeiffer. Ueber das verschied· Verhalt. der Körpertemp. n. Injektion u. n. Reinjektion v. Artfremden Serum. *Wien. Klin. Woch.* 1909, n. 1, p. 1

(4) Mita. — Ueber die Verwertbark. des anaphyl. Temperatursturzes zur Grössenbestimm. eines Ueberempfindlichkeitsshocks. *Zeitschrift fur. Immunitätsforschung*, 1910, V, p. 297.

(5) Braun. Ueber den jetzigen Stand der Anaphylaxiefrage. Theorien der Serumüberempfindlichk. u. ihre experim. Grundlagen. *Fol. Serolog.* 1910, V, p. 113.

(6) Friedberger u. Gröber. Ueber Anaphylaxie. XI. Mitteilung. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung*, 1911, IX, p. 216.

(7) Friedberger u. Mita. Die anaphyl. Fieberreaktion. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung*, 1911, X, p. 216.

(8) FRIEDBERGER. Die Anaphylaxie. *Fortschritte der deut. klin.* 1911. (Urban u. Schwarzenberg, Berlin).

(9) MORESCHI u. GOLGI. Dei rapporti fra anafilassi e febbre. *Il Policlinico*, sez. med. Anno XIX, 1912, p. 431,

(10) MASAKAZU HASHIMOTO. Fieberstudien. I. Mitteilung. Ueber die spezifische Ueberempfindlichkeit des Warmezentrums an sensibilisierten Tieren. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm.* 1918, LXXVIII, p. 370.

(11) CLOETTA. Gewöhnt sich das Fieberzentrum an fiebererzeugende Substanzen? *Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte*. XLVII, p. 753.

(12) SCHITTENHELM, WEICHARDT u. HARTMANN. Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit. II. Mittheilung: Ueber die Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Einverleibung von Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft. *Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther.* X, 1912, p. 448.

(13) ZUNZ et GYÖRGY. Recherches sur le pouvoir protéoclastique du saug au cours de l'anaphylaxie. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung,* XXIII, 1915, pag. 404.